

# How humans economize: energy restriction and end energy expenditure

Citation for published version (APA):

Camps, S. G. J. A. (2015). *How humans economize: energy restriction and end energy expenditure*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20150416sc>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20150416sc](https://doi.org/10.26481/dis.20150416sc)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Summary

The increasing prevalence of obesity and its association with impaired insulin homeostasis are major health problems in our modern world; both are linked to the development of non-communicable diseases as type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Weight gain and obesity occur when energy intake exceeds energy expenditure; this positive energy balance results in the storage of excess energy as fat. The remedy to obesity is creating a negative energy balance for a longer period of time by dietary intervention and/or increased physical activity and although weight loss strategies target the intake as well as the expenditure side of the energy balance, the success of long-term weight loss maintenance is low. Thus, measures to improve the success of weight loss maintenance are warranted.

Weight loss as a result of energy restriction is counteracted by physiological adaptations that can promote a positive energy balance like adaptive thermogenesis, i.e. a disproportional reduction in resting energy expenditure beyond what can be predicted based on fat and fat free mass loss, and a decrease in physical activity. In origin, these adaptations were a meaningful survival mechanism to save energy in the face of starvation and dangerously low energy supplies, nowadays these adaptations increase the susceptibility for weight regain after intentional weight loss in overweight and obese subjects.

As an energy storing and releasing tissue and as an endocrine organ, adipose tissue could play an important role in functionally responding to disturbances in energy balance. Leptin is an adipocyte-derived hormone that is a critical mediator of energy balance. It functions as a satiety hormone in a negative feedback loop regulating energy intake and has been shown to be correlated to the weight loss induced decrease in resting energy expenditure. Individuals respond differently to environmental changes and weight gain risk factors and this inter-individual variation in the susceptibility to develop obesity is partly explained by genetics; currently the genetic contribution is estimated at 40-70%.

Understanding how the body responds to energy restriction can lead to knowledge on, and improve the success of, weight loss strategies and can improve the long-term results. The first aim was to quantify adaptive thermogenesis and changes in physical activity before and after a very low energy diet, and during 1 year of follow-up. Additionally, weight loss and changes in physical activity were related to insulin sensitivity. The second aim was to examine adaptive changes in energy expenditure in relation to: 1) changes in glucose and fatty acid metabolism in fat cells, 2) plasma leptin levels and 3) single nucleotide polymorphisms previously associated with obesity, in order to unravel part of the underlying pathways of these adaptations.

More than 200 overweight and obese subjects followed a very low energy diet for 8 weeks, followed by 44 weeks of weight maintenance. First, they were characterized by six genetic variants with shown associations with obesity-related traits. Then, measurements took place before the diet and at 8, 20 and 52 weeks. Body composition was assessed using 3-compartment model based on body weight, total body water (deuterium dilution), and body volume (BodPod). Resting energy expenditure was measured with a ventilated hood

and compared with predicted values based on measured body composition; adaptive thermogenesis was calculated as measured/predicted resting energy expenditure. Physical activity measures were physical activity level (PAL), doubly labeled water assessed total energy expenditure expressed as a multiple of measured resting energy expenditure, activity induced energy expenditure divided by body weight, and body movement measured with a triaxial accelerometer. Fasting plasma insulin, glucose and leptin were analyzed and protein levels of markers for adipocyte glucose and fatty acid metabolism were determined from adipose tissue biopsies.

Moderate weight loss, as a result of energy restriction, induced adaptive thermogenesis and subjects with greater weight loss showed more adaptive thermogenesis. During weight maintenance, there was no indication for a change in adaptive thermogenesis up to one year of follow-up. Moreover, the relation between weight loss and adaptive thermogenesis was unchanged during weight maintenance. Thus, in case of unsuccessful maintenance of the lost weight and a return to or beyond the starting weight, adaptive thermogenesis was no longer observed. Physical activity decreased during energy restriction. However, in contrast with adaptive thermogenesis, physical activity returned to baseline levels when the lost weight was maintained, which should not be confused with lower activity induced energy expenditure that comes along with a lower body weight after weight maintenance, even at the same level of physical activity. Avoiding or minimizing the decrease in physical activity during energy restriction improved insulin sensitivity in addition to the effect of weight loss. During weight maintenance, improved insulin sensitivity was maintained better when physical activity returned to baseline levels or higher.

During energy restriction, changes in energy expenditure were linked to changes in adipose tissue metabolism. Energy restriction induced a decrease in AldoC in adipose tissue, indicating a reduced glycolytic capacity, which helps to preserve blood glucose levels and preserve glucose supply for glucose-dependent tissues such as the brain or red blood cells during energy restriction. The decrease in AldoC was related to the decrease in activity induced energy expenditure, which could be explained by the decreased total body glycolytic capacity. Thus, preservation of glucose as an energy source for glucose-dependent tissues might be driven by a reduction in physical activity. The change in HADHsc was correlated with adaptive thermogenesis after the diet and implies that up-regulation of the mitochondrial beta-oxidation might reduce adaptive thermogenesis. This is supported by the positive correlation between increased beta-oxidation and free fatty acids in the circulation. Furthermore, the results showed that the decrease in leptin in response to energy restriction was related to adaptive thermogenesis and an increase in movement economy. The results suggest a central role for leptin in the underlying mechanism of metabolic adaptation, where a leptin associated decrease in sympathetic nervous activity seems an important mediator. Leptin possibly modulates sympathetic outflow to target organs with roles in triglyceride

metabolism like the liver (production), adipose tissue (storage) and skeletal muscle (combustion to generate ATP).

Higher physical activity was observed in subjects carrying the risk allele of the FTO polymorphism, suggesting a higher BMI in people carrying the FTO risk allele is not caused by an inactive lifestyle. Carrying the FTO risk allele is known to be associated with increased food intake. Together, higher BMI in people carrying the FTO risk allele could be the result of overcompensation of energy intake to increased physical activity, in line with increased food intake to compensate for an exercise-induced increase in energy expenditure. Subjects homozygous for the ADRB2 risk allele had lower resting energy expenditure and showed greater adaptive thermogenesis following energy restriction. A reduced function of the  $\beta$ 2-receptor as a result of the homozygous ADRB2 risk allele suggests that the reduced ability to mobilize lipids within adipose tissue through lipolysis has a role in adaptive thermogenesis. This is in line with the results that showed that people with a reduced ability to increase beta-oxidation of free fatty acids had more energy restriction induced adaptive thermogenesis.

In conclusion, energy restriction leads to metabolic adaptations promoting a positive energy balance and increasing susceptibility for weight regain. The metabolic adaptations as described are linked to metabolism changes in fat cells, the adipocyte-derived satiety hormone leptin and obesity-related polymorphisms in FTO and ADRB2. This forms the basis for further research and may lead to additional or improved weight loss and weight maintenance interventions in overweight and obese subjects.

# Samenvatting

De huidige samenleving kent een groeiend aantal mensen met overgewicht en obesitas, resulterend in gezondheidsproblemen zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Overgewicht en obesitas ontstaan wanneer de inname van energie groter is dan het energiegebruik; waarbij de overtollige hoeveelheid energie wordt opgeslagen als vet. De meest voor de hand liggende oplossingen zijn een verlaging van de energie inname door minder te eten en een verhoging van het energiegebruik door meer lichaamsbeweging. Het bereikte gewichtsverlies en het behoud daarvan op de langere termijn is echter meestal teleurstellend.

Gewichtsverlies als gevolg van een negatieve energiebalans gaat gepaard met fysiologische aanpassingen die herstel van de energiebalans bevorderen. Voorbeelden zijn adaptieve thermogenese, dit is een daling van het rustmetabolisme die groter is dan verwacht op basis gewichtsverandering door verlies van vet- en vetvrije massa, en een vermindering van lichamelijke activiteit. Een adaptieve daling van het energiegebruik is een belangrijk overlevingsmechanisme in tijden van voedselschaarste. Anderzijds vergroot een adaptieve daling van het energiegebruik het risico op gewichtstoename na gewichtsverlies bij personen met overgewicht en obesitas.

Een factor die een mogelijke rol speelt bij de beschreven adaptaties als gevolg van veranderingen in de energiebalans is leptine. Leptine is een door de vetcellen geproduceerd hormoon. Afname van het lichaamsvet veroorzaakt een afname van de leptine productie. Voorheen is aangetoond dat daling van leptine gerelateerd is aan de daling van het rustmetabolisme na een dieet. De gevoeligheid om overgewicht en obesitas te ontwikkelen heeft gedeeltelijk te maken met genetische aanleg. Niet iedereen reageert hetzelfde op omgevingsveranderingen en risico's voor gewichtstoename. De genetische bijdrage wordt op dit moment geschat op 40-70%.

Kennis over veranderingen in het energiegebruik als gevolg van een energie-beperkt dieet, kan leiden tot betere strategieën voor gewichtsverlies en gewichtsbehoud om zo het lange termijn succes hiervan te vergroten. Het eerste doel was om adaptieve thermogenese en de verandering in lichaamsbeweging voor en na een energie-beperkt dieet te kwantificeren en te volgen gedurende een jaar. De veranderingen in gewicht en lichaamsbeweging werden ook gekoppeld aan insulinegevoeligheid. Het tweede doel was om de veranderingen in het energiegebruik te onderzoeken in relatie tot: 1) veranderingen in het glucose en vetzuurmetabolisme in vetcellen, 2) de leptine concentratie in het bloed en 3) genetische varianten gekoppeld aan obesitas.

Meer dan 200 proefpersonen met een gewichtsindex hoger dan  $28 \text{ kg/m}^2$  kregen 8 weken lang een energie-beperkt dieet en werden daarna nog 44 weken gevolgd. Zij werden allereerst gekarakteriseerd wat betreft genetische varianten gekoppeld aan obesitas. Vervolgens vonden metingen plaats vóór de start van het dieet en na 8, 20 en 52 weken. Lichaamssamenstelling werd bepaald met een 3-compartimenten model gebaseerd op gewicht, totaal lichaamswater (deuterium-verdunning) en lichaamsvolume (BodPod). Het

rustmetabolisme werd gemeten met indirecte calorimetrie en vergeleken met voorspelde waardes gebaseerd op lichaamssamenstelling; adaptieve thermogenese werd berekend door vergelijking van gemeten rustmetabolisme met voorspeld rustmetabolisme. Parameters voor lichamelijke activiteit waren: “physical activity level” (PAL), het totaal energiegebruik gemeten met tweevoudig gemerkt water gedeeld door het rustmetabolisme; activiteit geïnduceerd energiegebruik; en lichaamsbeweging gemeten met een versnellingsopnemer. Daarnaast werden in bloedmonsters glucose, insuline en leptine bepaald en in vetbiopten markers voor het glucose en vetzuurmetabolisme.

Gewichtsverlies als gevolg van het energie-beperkte dieet leidde tot adaptieve thermogenese en personen met meer gewichtsverlies hadden meer adaptieve thermogenese. Bij behoud van gewichtsverlies veranderde de adaptieve thermogenese niet tijdens de 44 weken durende vervolperiode. Het verband tussen gewichtsverlies en adaptieve thermogenese bleef hetzelfde als direct na het dieet. Dit betekent dat er na 1 jaar nog adaptieve thermogenese was bij een lager gewicht dan het uitgangsgewicht en dat de adaptieve thermogenese verdween bij terugkeer naar het uitgangsgewicht. De negatieve energiebalans door een energie-beperkt dieet resulteerde bovendien in een vermindering van lichamelijke activiteit. In tegenstelling tot het rustmetabolisme keerde het niveau van lichamelijke activiteit na het dieet terug naar het uitgangsniveau. Gewichtsverlies resulteerde in een verhoging van de insulinegevoeligheid, met name bij personen waarbij de lichamelijke activiteit minder afnam tijdens het dieet. De verhoogde insulinegevoeligheid werd tijdens de vervolperiode beter behouden als de lichamelijke activiteit terugkeerde naar de oorspronkelijke waardes of hoger werd.

De bevindingen lieten een verband zien tussen metabole adaptaties op lichaamsniveau en veranderingen van het metabolisme in de vetcellen. Als gevolg van de negatieve energiebalans daalde het niveau van AldoC in het vetweefsel. Dit duidt op een daling van de glycolytische capaciteit (minder glucosegebruik) in het vetweefsel, die meehelpt om de glucosespiegel in het bloed op peil te houden en glucose-afhankelijke weefsels zoals de hersenen en rode bloedcellen van voldoende glucose te voorzien. Uit de data bleek verder dat de daling van AldoC gerelateerd was aan de relatieve daling van het activiteits-geïnduceerd energiegebruik. Dit kan betekenen dat de daling van het glucosegebruik in het vetweefsel een marker is voor een vergelijkbare daling in andere weefsels en daarmee van de daling van lichamelijke activiteit, waardoor de bloedglucosespiegel en de glucosevoorziening voor onder andere de hersenen op peil worden gehouden. Er werd ook een verband aangetoond tussen de verandering van HADHsc, een belangrijk enzym voor de vetzuur verbranding, en de adaptieve thermogenese; hoe hoger de capaciteit van de vetzuur verbranding in het vetweefsel, des te lager was de adaptieve thermogenese. Dit sluit aan bij een eerder gevonden verband tussen een hogere vetzuur verbranding in vetcellen en een hogere concentratie aan vrije vetzuren in het bloed. Het idee hierbij is, dat de mate van vetzuur verbranding een marker is voor de mate waarin vetzuren uit de vetcellen worden vrijgemaakt voor eigen gebruik en



als energiebron voor andere weefsels. Hoe meer energie er beschikbaar komt in de vorm van vrije vetzuren, des te minder hoeft het rustmetabolisme te dalen en des te geringer is de adaptieve thermogenese. De resultaten toonden tevens aan dat er een verband is tussen de daling van leptine, de adaptieve thermogenese en de gestegen bewegingsefficiëntie na het dieet. Hieruit blijkt dat leptine mogelijk een centrale rol vervult bij de metabole adaptaties; dit gebeurt dan waarschijnlijk via het sympathisch zenuwstelsel.

Uit de resultaten bleek dat dragers van het FTO risico allel een hogere lichamelijke activiteit vertoonden. Aangezien het FTO risico allel geassocieerd is met een hogere BMI lijkt dit tegenstrijdig maar het geeft in feite aan, dat de hogere BMI niet het gevolg is van een minder actieve levensstijl. Verder is bekend dat het dragen van het FTO risico allel geassocieerd is met een hogere voedselinname. Als zodanig kan de hogere BMI het gevolg zijn van overcompensatie van de energie-inname ten opzichte van de verhoogde lichamelijke activiteit. Homozygote dragers van het risico allel voor ADRB2, het gen voor de  $\beta_2$ -receptor die belangrijk is voor de signaal overdracht door het sympathische zenuwstelsel, hadden een lager rustmetabolisme; daarbovenop werd het homozygote ADRB2 risico allel geassocieerd met meer adaptieve thermogenese. Aangezien het risico allel zorgt voor een verminderde functie van de  $\beta_2$ -receptor passen de waarnemingen bij een verminderd vermogen om vetzuren uit vetweefsel vrij te maken. Dit past bij het bovenvermelde resultaat dat een geringer vermogen om de verbranding van vrije vetzuren te verhogen, een verband laat zien met een hogere adaptieve thermogenese.

Concluderend, een beperking van de energie-inname leidt tot adaptieve veranderingen in het energiegebruik die herstel van de energiebalans bevorderen en zo een effect op lichaamsgewicht verminderen of teniet doen. De metabole adaptaties zijn gerelateerd aan veranderingen van het metabolisme in vetcellen, de daling van het verzadigingshormoon leptine en aan obesitas gekoppelde genetische varianten van FTO en ADRB2. Dit vormt de basis voor verder onderzoek en kan leiden tot nieuwe of verbeterde strategieën voor gewichtsverlies en het behoud daarvan bij personen met overgewicht en obesitas.